

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKO

Jasmin Ramić

**Integriteta podatkov skozi validacijo
računalniško podprtega
laboratorijskega sistema**

DIPLOMSKO DELO

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI ŠTUDIJSKI PROGRAM PRVE
STOPNJE RAČUNALNIŠTVO IN INFORMATIKA

MENTOR: prof. dr. Franc Solina

Ljubljana, 2017

COPYRIGHT. Rezultati diplomske naloge so intelektualna lastnina avtorja in Fakultete za računalništvo in informatiko Univerze v Ljubljani. Za objavo in koriščenje rezultatov diplomske naloge je potrebno pisno privoljenje avtorja, Fakultete za računalništvo in informatiko ter mentorja.

Besedilo je oblikovano z urejevalnikom besedil \LaTeX .

Fakulteta za računalništvo in informatiko izdaja naslednjo nalogo:

Tematika naloge:

Raziščite vlogo informacijske tehnologije pri zagotavljanju skladnega razvoja in proizvodnje zdravil v farmacevtski industriji, predvsem z regulatornega vidika. Posebej preučite v tem sistemu vlogo validacije računalniško podprtih laboratorijskih sistemov.

Study the role of information technology for certification of consistent development and production of medicines in the pharmaceutical industry, in particular from a regulatory perspective. In particular, specify the role of validation of computer based laboratory systems.

Ob zaključku študija bi se rad za vso podporo iskreno zahvalil staršem, bratu in svoji izbranki. Vedno so mi stali ob strani in me spodbujali skozi celotno študijsko obdobje.

Posebna zahvala gre mentorju, prof. dr. Francu Solini. Uspešen zaključek študija in izdelavo diplomskega dela so mi omogočili njegovi strokovni nasveti in priporočila.

Kazalo

Povzetek

Abstract

1	Uvod	1
1.1	Opredelitev problema in opis področja	1
1.2	Namen in cilji raziskave	2
1.3	Metode raziskovanja	3
2	Validacija - kaj je validacija, kdo jo predpisuje?	5
2.1	Regulatorni organi	6
3	Osnovni pojmi	7
3.1	Vloge v sistemu zagotavljanja kvalitete	7
3.2	Definicije pojmov	8
3.3	Zakonodajna osnova	9
4	Računalniško podprt laboratorijski sistem	15
4.1	Definicija	15
4.2	Kateri sistemi bi morali biti validirani?	18
5	Proces validacije računalniško podprtega laboratorijskega sistema	19
5.1	V-model	21

5.2	Validacijska dokumentacija skozi življenski cikel računalniško podprtega laboratorijskega sistema	22
6	Integriteta podatkov z vidika regulatornih organov	31
6.1	Definicije pojmov in smernice z vidika regulatornih organov . .	32
6.2	Pravila, ki morajo biti upoštevana pri procesu validacije in zagotavljajo kakovost in integriteto podatkov	37
6.3	Ugotavljanje kritičnosti podatkov in s tem povezanih tveganj glede njihove integritete	39
7	Sklep	41

Slike

3.1	Prikaz obravnavanih poglavij 21 CFR Part 211	11
3.2	Prikaz obravnavanih poglavij 21 CFR Part 11	13
4.1	Definicija računalniško podprtega laboratorijskega sistema . .	16
5.1	Življenski cikel validiranega sistema	20
5.2	Grafični prikaz zaporednega modela	21
5.3	Grafični prikaz V-modela	22
5.4	Planiranje validacijskih aktivnosti	24
5.5	Proces analize tveganja	25
5.6	Verifikacija testnih protokolov	29
5.7	Izdelava validacijskega poročila	30
6.1	Prehod od preprostih do kompleksnih sistemov	38
6.2	Obvladovanje podatkov	39

Tabele

4.1	Kategorizacija računalniških sistemov po GAMP 5	17
-----	---	----

Seznam uporabljenih kratic

kratica	angleško	slovensko
SW	Software	Programska oprema
HW	Hardware	Strojna oprema
CFR	Code of Federal Register	/
ISO	International Standards Organisation	Mednarodna organizacija za standardizacijo
GAMP	Good Automated Manufacturing Practices	Dobra avtomatizirana proizvodna praksa
EC	European Community	Evropska skupnost
GxP	Good Practices	Dobre prakse (laboratorijska, proizvodna, klinična in distribucijska)
GMP	Good manufacturing practices	Dobra proizvodna praksa
FDA	Food and Drug Administration	Zvezni urad za živila in zdravila
QM	Quality Manager	Vodja kakovosti
QA	Quality Assurance	Zagotavljanje kakovosti
ERES	Electronic records, electronic signatures	Elektronski zapisi in elektronski podpisi
EMA	European Medicines Agency	Evropska agencija za zdravila
ERP	Enterprise Resource Planning	Celovite informacijske rešitve
CRM	Customer relationship management	Upravljanje odnosov s strankami

HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Tekočinska kromatografija visoke zmogljivosti
LIMS	Laboratory information management system	Laboratorijski informacijski upravljalni sistem
CAPA	Corrective and preventive action	Korektivne in preventivne akcije

Povzetek

Diplomska naloga obravnava zagotavljanje regulatorne skladnosti in validacijo računalniško podprtega laboratorijskega sistema v farmacevtski industriji. Opisuje delovanje in pomen regulatornih organov, pojasnjeni so standardi in primeri dobre prakse, ki se morajo upoštevati v procesu validacije. Z aktivnim uvajanjem zakona na področju elektronskih zapisov in elektronskih podpisov so agencije za prehrano in zdravila uspele postaviti jasne zahteve in smernice v farmacevtski industriji in tako pridobile pravno veljavo. S tem informacijska in računalniška tehnologija postaja pomembno področje v proizvodnji zdravil.

V nadaljevanju je skozi primer razvoja validacijske dokumentacije opisan proces validacije računalniško podprtega laboratorijskega sistema od začetka do zaključka, ko tak sistem postane uporaben v reguliranem okolju in ga kot takega lahko sprostimo v produkcijsko okolje. Proces validacije računalniškega sistema je močno povezan s pojmom "integriteta podatkov" in je z vidika regulatornih zahtev ključnega pomena za obstoj farmacevtskega podjetja. Kaj „integriteta podatkov“ z vidika regulatornih organov pomeni in kako jo zagotavljamo je opisano v zadnjem delu diplomskega dela.

Zaradi kompleksnosti sistemov in stroškov zagotavljanja skladnosti ter vse natančnejših pregledov inšpektorjev je validacija računalniškega sistema v farmacevtski industriji eden izmed ključnih elementov v življenjskem ciklu proizvodnje zdravil. S pomočjo validacijskega procesa preprečujemo odstopanja od regulatornih zahtev in tako se podjetje lahko še bolj osredotoči na razvoj in proizvodnjo visoko kakovostnih zdravil.

Ključne besede: validacija, računalniški sistem, regulatorne zahteve, integriteta podatkov.

Abstract

Title: Data integrity by validation of a computer based laboratory system

The thesis deals with the assurance of regulatory compliance and validation of computer supported laboratory systems in the pharmaceutical industry. It describes the functioning and importance of regulatory authorities and explains the standards and good practice examples to be observed in the validation process. By actively introducing the act on electronic records and signatures, food and drug agencies have succeeded in setting up clear requirements and guidelines in the pharmaceutical industry and thus in gaining their legal validity. Consequently, the information and computer technology are becoming increasingly important in manufacturing pharmaceutical drugs.

The described example of the validation documentation development presents the validation process of a computer-supported laboratory system from the beginning to the end, when such a system becomes usable in the regulated environment and it can be released as such in the manufacturing environment. The computer system validation process is strongly connected with the conception of "data integrity" and is of key importance for the existence of a pharmaceutical company from the viewpoint of regulatory requirements. The last part of the thesis focuses on the meaning of "data integrity" from the viewpoint of regulatory authorities and on some methods of how it can be assured.

Due to the complexity of such systems, compliance assurance costs, and increasingly severe inspections, the computer system validation in the pharmaceutical industry is one of the key elements within the life cycle of phar-

maceutical drug manufacturing. The validation process helps to prevent deviations from regulatory requirements and thus enables the pharmaceutical company to focus more intensively on the development and manufacturing of high quality drugs.

Keywords: Validation, Computerized System, Regulatory Requirements, Data Integrity.

Poglavje 1

Uvod

1.1 Opredelitev problema in opis področja

Računalniški sistemi v obdobju tehnoloških napredkov vse bolj prevzemajo upravljanje različnih poslovnih procesov, hkrati pa se srečujemo z vse strožjimi predpisi. V okviru diplomske naloge želim raziskati vpliv teh sprememb v farmacevtski industriji, v kateri je nenehni nadzor regulatornih organov nujen. Moje vodilo skozi celotno raziskavo bo zato vprašanje, kako močno sta povezani farmacevtska in informacijska industrija na področju zagotavljanja regulatornih zahtev v računalniško podprtih laboratorijskih sistemih, kjer je integriteta podatkov ključnega pomena?

Brez pretiranega naprezanja lahko hitro ugotovimo, da je v današnjem času razvoj modernih zdravil praktično nemogoč brez moderne informacijske tehnologije. Farmacevtska industrija lahko razvija, proizvaja in prodaja zdravila, ki opravijo „test“ regulatornih organov. Pri tem pa veliko vlogo odigrajo računalniško podprti sistemi, saj preko njih poteka proces raziskave, registracije, proizvodnje in vse do sledenja zdravil na tržišču, torej njihov celoten življenski cikel.

Zaradi specifičnosti poslovanja se uporabljajo različni informacijski sistemi, kamor spadajo sistemi ERP, sistemi za specifična poslovna področja, sistemi za kontrolo kakovosti, specifični sistemi CRM in sistemi za specifične

namene v farmacevtskih laboratorijih.

S časom so se spreminjale zahteve računalniških sistemov, vse več pozornosti pa se je začelo usmerjati v integriteto podatkov. Prvi napotki glede elektronskih naprav in z njimi povezanih podatkov v farmacevtski industriji so bili zapisani v „pravilniku 21 CFR Part 11“, ki jasno opredeljuje pravila elektronskih zapisov in elektronskih podpisov in ga je izdal ameriški FDA (ang. Food and Drug Administration). Da ne bi prihajalo do napak, ki se lahko zgodijo zaradi človeške malomarnosti, so zagotovljena ustrezna navodila oz. pravila, ki govorijo o tem, kako morajo ljudje ravnati v različnih situacijah (angl. Standard Operating Procedure - SOP). Pravila veljajo za računalniške sisteme, ki kreirajo, upravljajo, hranijo, preiskujejo in prenašajo podatke v elektronski obliki. S temi pravili minimiziramo možnost poneverbe (zagotovljamo integriteto) podatkov, kar posredno vpliva na zaščito zdravil in medicinskih pripomočkov, končni namen vsega pa je zaščita bolnika.

1.2 Namen in cilji raziskave

Ko govorimo o uporabi računalniških sistemov za upravljanje procesov, ki imajo velik vpliv na kvaliteto in natančnost izvedenih procesov in s tem na končni produkt morajo le-ti biti validirani. Namen diplomskega dela je predstaviti, kako tekom validacije računalniškega sistema rešujemo problematiko informacijskih rešitev, ki imajo v določenih panogah izjemen vpliv na zdravje in življenje ljudi.

Diplomska naloga opisuje vzpostavitev sistema kakovosti v farmacevtski industriji na področju laboratorijsko podprtih računalniških sistemih. Osnovne zahteve regulatornih organov, ki vzpostavljajo sistem kakovosti, so napisane v splošni obliki in jih neposredno ne moremo prenesti v prakso. Zato moramo vsako zahtevo interpretirati, interpretacijo formalizirati v postopke in glede na interpretacijo in uvedene postopke zagotoviti izvajanje teh aktivnosti. Sistem kakovosti je kompleksen pojem, v tem diplomskem delu pa je poudarek na področju integritete elektronskih podatkov v sklopu

računalniško podprtih laboratorijskih sistemov.

Cilj diplomskega dela razdelim v dva sklopa. Prvi sklop predstavlja pomen validacije, kaj predstavlja sistem kakovosti in kako kombinacijo tega integrirati v farmacevtski industriji na področju računalniško podprtih laboratorijskih sistemov. V ta sklop je zajeta kratka predstavitev regulatornih zahtev ameriškega in evropskega regulatornega organa. Torej, s pomočjo literature bom v tem sklopu predstavil validacijo računalniškega sistema v laboratorijskem okolju, zakaj računalniški sistem sploh mora biti v takšnem stanju in kakšni so najpogostejši modeli, ki nam pomagajo do željenega validiranega stanja.

V drugem sklopu se osredotočim na zagotavljanje integritete podatkov (ang. data integrity) znotraj validacijskega procesa. Integriteta podatkov pomeni zagotovilo celovitosti, da so zapisi podatkov točni, popolni, nepoškodovani in vzdrževani v smislu originalnosti vključno z njihovim razmerjem do drugih podatkovnih zbirk. To je glavno vodilo, ki se ga moramo držati skozi proces validiranja računalniškega sistema, da imamo sistem pod nadzorom in le takega lahko sprostimo v produkcijsko okolje. Na krajšem praktičnem primeru razvijem validacijsko dokumentacijo, pri katerem upoštevam vse do sedaj omenjene prijeme in se držim vseh zahtev, s katerimi lahko zagotovim, da je sistem v validiranem stanju. Primer sicer temelji na le nekaj uporabniških zahtevah in je predstavljen z namenom temeljitejšega razumevanja povezanosti validacijskega procesa na področju računalniških sistemov v praksi z regulatornimi zahtevami.

1.3 Metode raziskovanja

Pri izdelavi diplomskega dela bom uporabljal različne vrste virov. Za ustaljena pravila, ki se praviloma ne spremeninjajo na krajša časovna obdobja bom uporablja knjižne vire, predvsem v poglavjih, kjer opisujem definicije in postopke pri validiranju računalniškega sistema. Med ključne vire uvrščam elektronske vire, saj imamo v današnjem času večino zakonov in predpisov ob-

javljenih na spletu še posebej pri predstavitvi regulativ in smernic, ki jih postavljajo regulatorni organi, saj se ti lahko spreminjajo v krajšem časovnem intervalu. Skozi celotno raziskovanje bom preučeval in vključeval primere dobre prakse, ki so ključnega pomena pri procesu validiranja računalniškega sistema.

Poglavje 2

Validacija - kaj je validacija, kdo jo predpisuje?

Obstaja več različnih definicij glede pojma „validacija“. Validacija je dokumentiran postopek preizkušanja in potrjevanja, da vsi procesi, materiali, oprema in sistemi v vseh fazah (razvoj, proizvodnja, kontrola, distribucija) dosegajo predpisane in željene rezultate [21].

Verifikacija pomeni preverjanje ali je sistem oziroma določena stopnja v evoluciji sistema narejena v skladu s specifikacijami. Poenostavljeno lahko oba pojma opredelimo takole [20]:

- *Verifikacija: Ali ta sistem prav delamo?*
- *Validacija (Vrednotenje): Ali delamo pravi sistem?*

„Food and Drug Administration“ in „European Medicines Agency“ pojem „validacija“ definirata kot: „Pridobivanje dokumentiranih dokazov, ki z visoko mero zaupanja zagotavljajo, da bo posamezen proces konsistentno dosegal predhodno definirane specifikacije in vse potrebne attribute kvalitete“ [5].

Že standard ISO 8402:1994 ločuje termina „verifikacija“ in „validacija“, nasprotno pa v inženirskih znanstvenih člankih bolj pogosto pišejo o verifikaciji, validaciji in testiranju [5]. Meja med tema dvema terminoma je torej pogosto zabrisana, kot smo že omenili pa lahko rečemo, da se pri verifika-

ciji sprašujemo, ali vzpotavljamo sistem na pravi način, pri validaciji pa ali vzpostavljamo pravi sistem.

2.1 Regulatorni organi

Zaradi kompleksnosti industrije in pomembnosti zagotavljanja kvalitetne in nadzorovane proizvodnje zdravil za končne uporabnike sodi farmacevtska industrija med najbolj regulirane in zaprte industrije. Da bi zagotovili zadostno raven nadzora nad poslovanjem vse bolj cvetoče farmacevtske panoge so državne institucije ustanovile regulatorne agencije, ki so odgovorne za nadzor in iskanje nepravilnosti v farmacevtski industriji [22]. V evropskem prostoru validacijo računalniških sistemov v farmacevtski industriji tako predpisuje Evropska agencija za zdravila EMA (ang. European Medicines Agency), za vse izvoznike v Združene države Amerike pa ameriški regulatorni organ FDA (ang. Food and Drug Administration). Enaki praksi sledi večina razvitih držav sveta, kot je Japonska, ki je ustanovila svojo agencijo za Farmacijo in medicinske naprave (ang. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). Nekaterne manjše in manj razvite države sveta so se odločile, da bodo svoje javno zdravje zaupale uveljavljenim inšpekcijam razvitih zahodnih držav, zato se pri uporabi in skladnosti zdravil pogosto zanašajo na mnenje ameriške FDA ali evropske agencije EMA [22].

V Sloveniji v ta namen deluje Agencija JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke), ki pa kot že omenjeno deluje po pravilih FDA in EMA [8].

Cilj validacije je torej zagotavljanje varnosti, kakovosti in učinkovitosti zdravil. Pri proizvodnji farmacevtskih učinkovin in izdelkov morajo biti zato validirani vsi postopki, sistemi ter procesi, ki kritično vplivajo na kvaliteto ali potrjevanje kvalitete končnih izdelkov. Ker so računalniški sistemi del proizvodnih / laboratorijskih in poslovnih procesov, ki kritično vplivajo na kvaliteto ali potrjevanje kvalitete končnih izdelkov, morajo tudi ti biti validirani.

Poglavje 3

Osnovni pojmi

Da bi v nadaljevanju lažje razumeli opise in raziskave, so v tem poglavju navedene definicije in osnovni pojmi povezani s tematiko diplomske naloge.

3.1 Vloge v sistemu zagotavljanja kvalitete

Quality Assurance (QA) je odgovorna oseba, ki v okviru splošnih postopkov predpiše kriterije in zahteve za validacijo računalniških sistemov, ki so v skladu s predpisano regulativo.

Skrbnik aplikacije (Application Manager / System Manager) je odgovorna oseba za vzpostavitev validacije sistema in vzdrževanje sistema v operativnem stanju.

Vsebinski skrbnik sistema (Content Manager) je odgovoren za to, da so z računalniškim sistemom podprti poslovni procesi skladni z zahtevami in primerni za uporabo tekom celotne življenske dobe sistema. Vsebinski skrbnik je oseba, ki pozna poslovne procese na strokovnem nivoju in je lastnik podatkov (elektronskih zapisov) v računalniškem sistemu.

Quality Manager (QM) je odgovoren za podporo pri izvedbi projekta in izdelavi dokumentacije življenskega cikla sistema.

Lastnik sistema (System Owner) je odgovoren za zagotavljanje regulatorne skladnosti delovanja računalniških sistemov, za zagotavljanje in koordinacijo resursov, za razpoložljivost, podporo in vzdrževanje sistema.

3.2 Definicije pojmov

Informacijski sistem je sistem, ročni ali avtomatiziran, ki združuje ljudi, naprave in metode organiziran za zbiranje, procesiranje, prenašanje, širjenje podatkov in predstavlja informacijo.

Sprememba je vsaka sprememba na laboratorijskem sistemu (strojna ali programska) ali okolju, kjer se tak sistem nahaja in lahko vpliva na status validacije.

Incident je vsaka nepredvidena motnja ali napaka v delovanju računalniškega sistema in vsaka druga aktivnost, ki ima za posledico odklon od normalnega delovanja sistema.

Laboratorijski sistem označujemo kot sistem, ki je računalniško podprt (računalniško podprt laboratorijski sistem).

Elektronski zapis je vsaka kombinacija besedila, grafike, podatkov, zvočnih zapisov, slik ali drugih informacij v digitalni obliki, ki so kreirani, spremenjeni, vzdrževani, arhivirani, restavrirani ali distribuirani v sistemu.

Elektronski podpis je niz elektronskih podatkov, ki so logično povezani z drugimi podatki v elektronski obliki in je izvršen s strani avtoriziranega uporabnika. Elektronski podpis je pravno zavezujoč in ekvivalenten ročnemu podpisu.

Test ustreznosti sistema je potrdilo, da sistem deluje v skladu z vnaprej definiranimi kriteriji.

Dobra proizvodna praksa (GMP) – del procesa za obvladovanje kakovosti v farmacevtskem podjetju, ki zagotavlja dosledno izdelavo in kontrolo izdelka po standardih za kakovost ter ustreznost namenu uporabe, kot zahtevata dovoljenje za promet in specifikacija izdelka [1].

Regulatorni organi varujejo javno zdravstvo z zagotavljanjem, da so zdravila varna, celovita, kakovostna, učinkovita, pravilno pakirana in pravilno distribuirana [22].

Regulatorna (GxP) skladnost je zagotavljanje vseh obstoječih farmacevtskih in z njimi povezanih regulatornih zahtev [22].

3.3 Zakonodajna osnova

Prvi formalni pojav po potrebi validacije računalniških sistemov znotraj industrije in regulatornih organov se je pojavil leta 1979 v Združenih državah Amerike, kjer je bil predstavljen primer dobre proizvodne prakse. Skozi leta so se na tej osnovi razvile pomembne smernice, ki jim dobre prakse sledijo še danes in imajo velik vpliv pri razvoju računalniških sistemov, saj morajo le ti biti v skladu z najboljšimi praksami.

Načrtovanje, proizvodnja in distribucija zdravil je tako strogo regulirana, enako pa velja tudi za programsko in strojno računalniško opremo, ki se uporablja v tem življenjskem ciklu. Potreba po strogi regulativi in zakonskih zahtevah je nastala predvsem zaradi močnega vpliva farmacevtske industrije na življenje ljudi. Ustrezna zakonodaja in upoštevanje regulatornih zahtev je zelo pomembno, saj farmacevtska industrija vključuje vse od prodajalcev, pacientov, zdravnikov in proizvajalcev do distributerjev.

Vlogo regulatorja za ameriški trg ima ameriška Agencija za prehrano in zdravila FDA, Evropska skupnost pa je v ta namen ustanovila Evropsko agencijo EMA, ki deluje v vseh državah evropske unije kot posamezne ustanove vodene s strani posameznih članic.

V diplomski nalogi je osredotočenost na regulatorne zahteve, ki jih določa

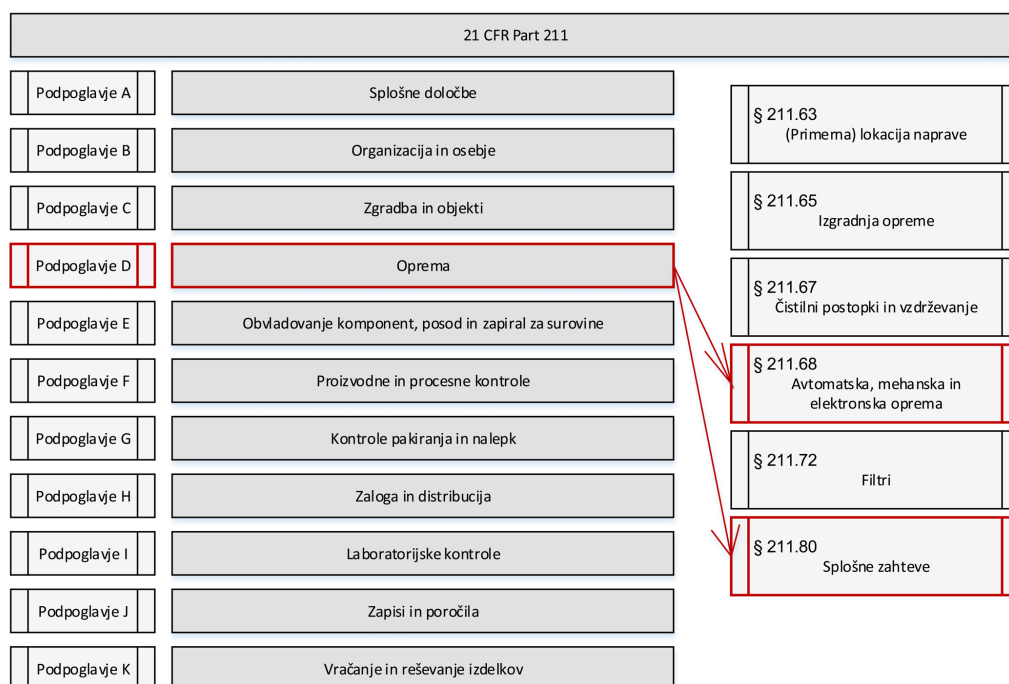
ameriška agencija FDA, ki je glede na vložek in pomembnost tudi najbolj priznana. FDA skrbi za javno zdravstvo ljudi v Združenih državah Amerike. Nadzira varnost in učinkovitost humanih in veterinarskih zdravil, bioloških proizvodov, medicinskih pripomočkov in živil. Nadzoruje proizvode, ki so izdelani na domačem trgu in proizvode, ki se uvozijo v ZDA. S pospeševanjem in promoviranjem raziskav in inovacij na področju zdravil in prehrane urad poskuša izboljšati javno zdravstvo. Posledično s svojim delovanjem postavlja temeljna pravila za upravljanje in zagotavljanje sistema kakovosti v podjetjih. Podjetja, ki želijo prodajati izdelke na ameriški trg, morajo pridobiti in ohranjati polno zaupanje te agencije, da je njihovo delovanje skladno z regulativo.

FDA je na pobudo in s sodelovanjem farmacevtske industrije začela aktivno uvajati smernice na področju elektronskih zapisov in elektronskih podpisov in s tem farmacevtskim podjetjem omogočila široko uporabo informacijske tehnologije, tako pri pripravi registracijskih dosjejev kot tudi v vseh fazah načrtovanja, razvoja, izdelave in kontrole zdravil. Te smernice so znane pod imenom „21 CFR Part 11“ [6]. Evropska skupnost (EMA) je v ta namen izdala dokument Aneks 11, ki je primeren za podjetja, ki svoje produkte distribuirajo na Evropskem trgu. Aneks 11 je dodatek četrti izdaji EudraLexa (Zbirka desetih izdaj regulativ in pravil, ki zadevajo medicinske proizvode na področju EU) z naslovom „Pravila, ki urejajo področje medicinskih produktov v Evropski uniji“ (ang. The rules Governing Medicinal Products in the European Union). Vsa farmacevtska podjetja, ki želijo tržiti na območju Evropske unije morajo upoštevati napotke iz Aneksa 11, zahteve dokumenta pa so osnovane na dejanskem stanju GMP sistemov, organizacijskih struktur, IT infrastrukture in aplikacij [17].

„Aneks se nanaša na vsa področja računalniških sistemov kot del GMP regulativnih aktivnosti. Računalniški sistem je sestavljen iz programske opreme in strojnih komponent, katere skupaj dopolnjujejo določene funkcionalnosti. Aplikacija mora biti validirana, infrastruktura IT-ja pa kvalificirana“ [3].

3.3.1 Regulatorne zahteve in smernice regulative „21 CFR Part 211“ in regulative „21 CFR Part 11“

FDA je regulatorni organ, njegove zahteve pa so zapisane v sekciji „Code of Federal Regulations“, v kateri so predpisane tehnične in proceduralne zahteve, ki morajo biti zagotovljene, kadar so podatki producirani v obliki elektronskih podatkov, enako pa velja tudi za elektronske podpise. Pri validaciji računalniških sistemov sta pomembni „21 CFR Part 211“ in „21 CFR Part 11“. Regulativa je usklajena z zahtevami FDA in z zakoni, ki predpisujejo uporabo elektronskih zapisov.



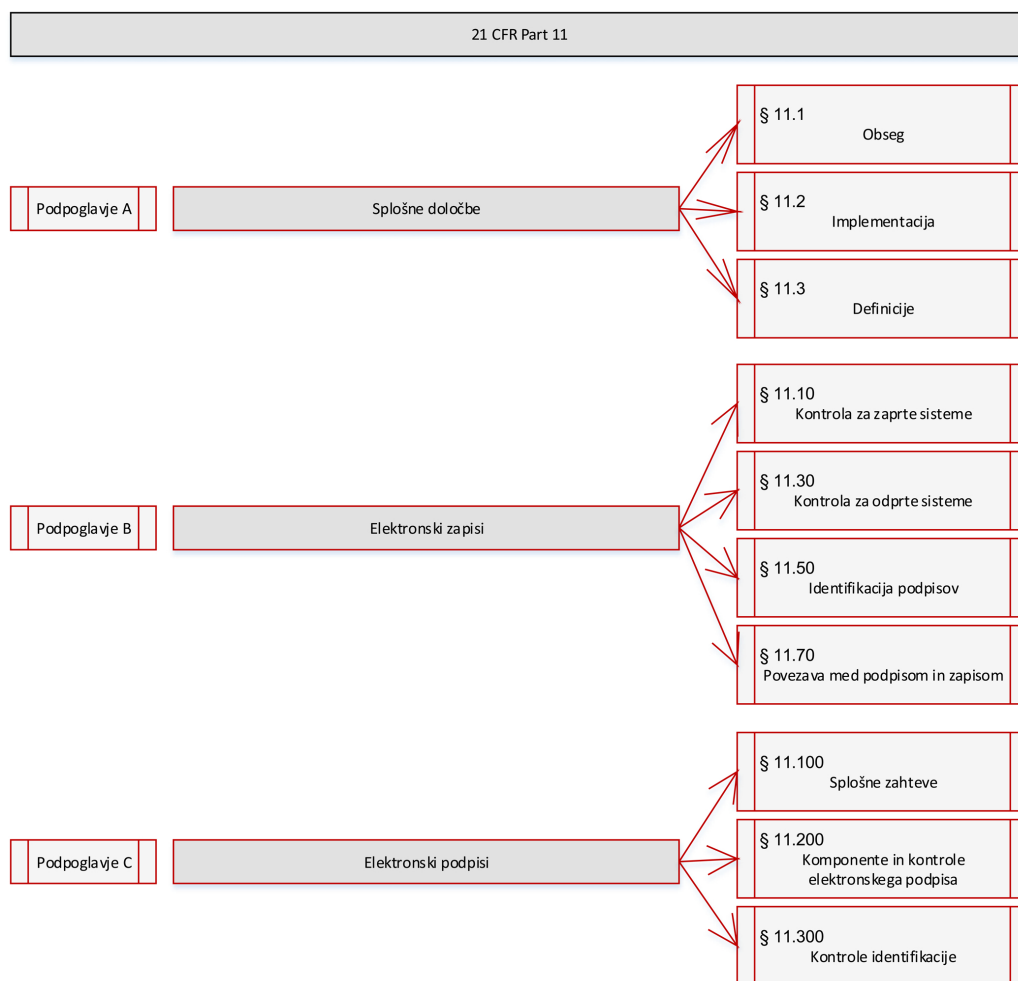
Slika 3.1: Prikaz obravnavanih poglavij „21 CFR Part 211“, kot jih je definiral FDA [6].

„21 CFR Part 211“ je sestavljena iz enajstih poglavij („subpart“) od, katerih je za validacijo računalniško podprtega laboratorijskega sistema ključna sekcija:

- „211.68, podpoglavje D – Oprema“; ki predpisuje regulatorne zahteve avtomatske, mehanske in elektronske opreme (relevantno poglavje je obarvano rdeče na sliki 3.1):
 - računalniški sistemi morajo biti rutinsko pregledani, da se zagotovi ustrezno delovanje,
 - oprema mora biti kalibrirana,
 - aktivnosti, ki so ključne lahko izvajajo samo pooblaščen osebje,
 - zapisi in konfiguracija, ki omogočajo nemoteno delovanje sistema, morajo biti pregledani in varnostno kopirani.

Za tematiko te naloge je pomemben „21 CFR Part 11“, ki predpisuje regulativo o elektronskih zapisih in elektronskih podpisih, kot prikazuje slika 3.2 (vsa relevantna polja so obarvana rdeče). Pravila so razdeljena v tri sekcije:

1. Poglavje A, splošni pogoji (validacija sistema, tehnična zaščita sistema - zaščita pred nepooblaščenim dostopom, obvladovanje sprememb na sistemu ipd.),
2. Poglavje B, Elektronski zapisi (kontrola sistemov – zaprti, odprti tip sistema, kontrola elektronskih zapisov),
3. Poglavje C, Elektronski podpisi (kontrola elektronskih podpisov – identifikacija podpisnika, časovni žig in odgovornosti).



Slika 3.2: Prikaz obravnavanih poglavij „21 CFR Part 11“, kot jih je definiral FDA [6].

Poglavje 4

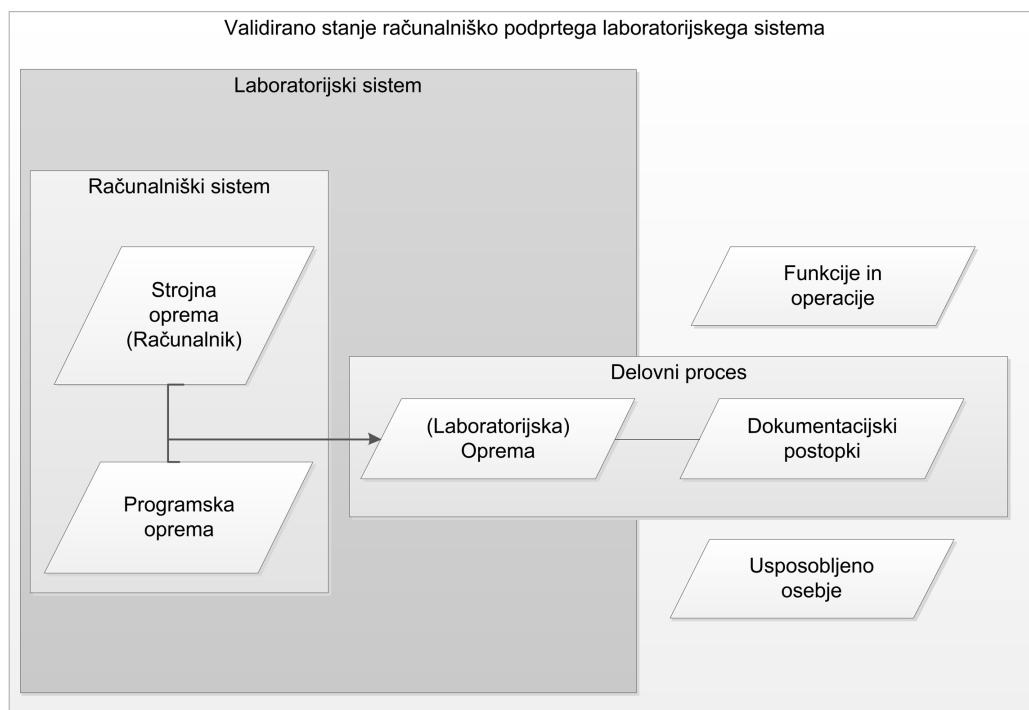
Računalniško podprt laboratorijski sistem

V zadnjih desetletjih so se računalniki umestili v vse pore našega življenja, od zabave, preko pisarniških in informacijskih orodij, do upravljanja zapletenih tehnoloških procesov.

4.1 Definicija

Računalniški sistem je v osnovi definiran kot funkcionalna enota sestavljena iz enega ali več računalnikov in pripadajoče programske opreme, ki izvaja uporabniške programe in upravlja s podatki vključno z aritmetičnimi in logičnimi operacijami in je lahko samostojen ali pa sestavljen iz več računalniških sistemov [16]. V reguliranem okolju se osnovnemu računalniškemu sistemu prišteje ustrezno usposobljeno osebje in skupek funkcij, operacij ter pripadajočo dokumentacijo, ki je vključena v celoten računalniško podprt laboratorijski sistem.

V farmacevtski industriji je na področju računalniških sistemov skozi čas nastal dobro poznan priročnik „International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE GAMP5“, s pomočjo katerega lažje interpretiramo regulatorne zahteve. Računalniške sisteme v skladu s tem priročnikom po komple-



Slika 4.1: Definicija računalniško podprtega laboratorijskega sistema [4].

ksnosti razdelimo v štiri skupine kot prikazuje tabela 4.1.

Da bi lahko sistem ustrezno validirali, ga moramo ustrezno razvrstiti v eno izmed kategorij, ter oceniti rizike, ki imajo lahko vpliv na validirano stanje sistema (tabela 4.1).

Slika 4.1 ponazarja splošen model računalniško podprtega laboratorijskega sistema. Laboratorijska oprema je priključena ali integrirana na računalniški sistem, ki ga mora upravljati ustrezno usposobljeno osebje in vključuje skupek funkcij, operacij ter pripadajočo dokumentacijo. Integracijo zgoraj omenjega preverjamo skozi validacijo, ki nas privede do validiranega stanja računalniško podprtega laboratorijskega sistema.

Kategorija	Razlaga	Primeri
Kategorija 1. Infrastrukturni program	Krovni programi, ki se uporabljajo za opravljanje računalniškega okolja – operacijski sistemi, ipd.	Operacijski sistem, programska oprema za baze podatkov, orodja za monitoring operacijskih sistemov, tabele, orodja za programiranje
Kategorija 3. Nekonfigurabilni	Parametri za zagon se lahko vnesejo in zaženejo vendar program ne more biti konfiguriran, da bi ga prilagodili poslovnemu procesu.	Aplikaciji na osnovi firmware, instrumenti (ph meter, tehtnica, ipd.)
Kategorija 4. Konfigurabilni	Programska oprema, pogosto zelo kompleksna, ki se lahko konfigurira s strani uporabnika, da zadosti specifičnim zahtevam uporabnika glede na poslovni proces. Programska koda se ne spreminja (izdelki s police).	Nadzorni sistemi, sistemi za nadzor nad laboratorijskimi in proizvodnimi napravami. Torej programska oprema za bolj zahtevne operacije.
Kategorija 5. Po meri	Programska oprema razvita in sprogrimirana po meri, da ustreza poslovnemu procesu.	Interno ali eksterno razvite aplikacije za laboratorije, proizvodnjo ali proces. Ponavadi specifične aplikacije, ki jih ne moremo kupiti s police.

Tabela 4.1: Kategorizacija računalniških sistemov po GAMP 5 [7].

4.2 Kateri sistemi bi morali biti validirani?

Vsi računalniški sistemi, ki producirajo podatke in se uporabljajo v procesih merjenja ter ocenjevanja in še posebej sistemi, ki se uporabljajo v procesih proizvodnje morajo biti validirani. Izdelati je potrebno vso predpisano dokumentacijo s katero zagotavljamo regulirano in vzdrževano stanje na način, ki ga predpisujejo regulatorni organi. Pred nakupom opreme oz. v fazi pred validacijo se izvede dokument HLRA, s katerim ocenimo GMP relevantnost sistema. Spodnja vprašanja nas lahko privedejo do željenega odgovora:

- Ali bo sistem za uporabo produciranja, procesiranja ali obdelovanja podatkov v reguliranem okolju?
- Ali bo sistem vključen v procese raziskav GMP?
- Ali bo sistem pod nadzorom regulatornih organov?

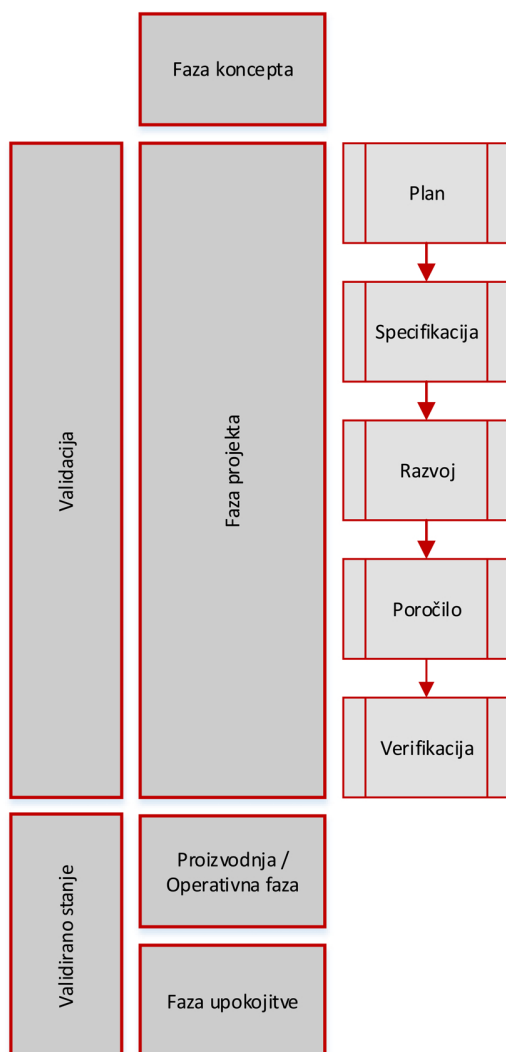
V primeru, da na katerokoli zgornje vprašanje odgovorimo z „DA“ je sistem potrebno privedi v validirano stanje.

Poglavje 5

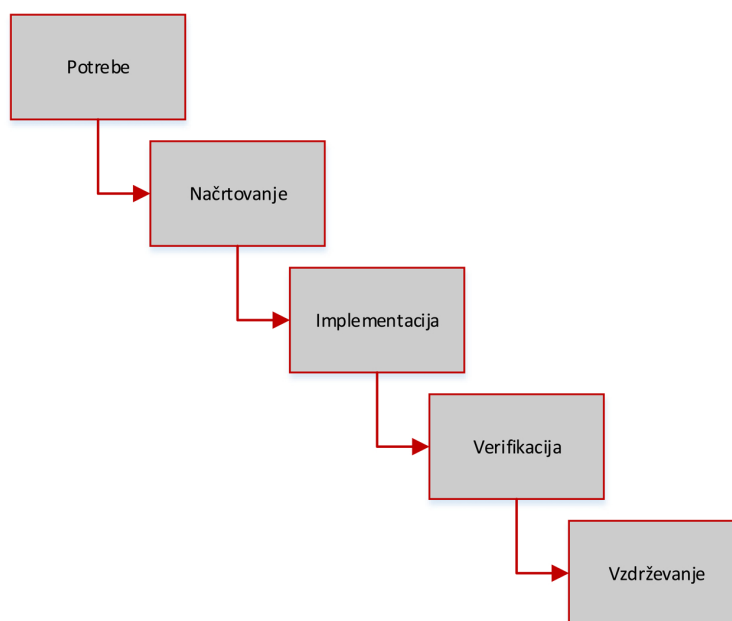
Proces validacije računalniško podprtega laboratorijskega sistema

Proces validacije računalniškega sistema najlažje prikažemo skozi življenski cikel računalniškega sistema, ki zajema vse aktivnosti od začetnega koncepta do upokojitve in zajema štiri poglavitne faze (slika 5.1):

1. Faza koncepta
2. Faza projekta
 - (a) Plan
 - (b) Specifikacija
 - (c) Razvoj
 - (d) Verifikacija
 - (e) Poročilo
3. Proizvodnja / operativna faza
4. Faza upokojitve



Slika 5.1: Življenski cikel validiranega sistema [13].



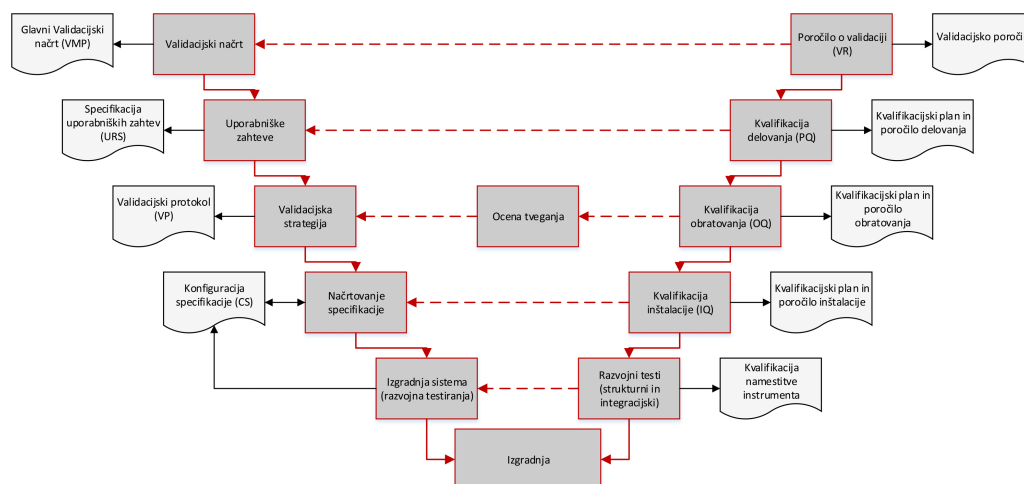
Slika 5.2: Grafični prikaz zaporednega modela [14].

V tem diplomskem delu je osredotočenost fokusirana na projektno fazo življenjskega cikla validacije računalniško podprtega laboratorijskega sistema.

Življenski cikel razvijemo s pomočjo različnih modelov oz. pristopov (V-model, 4Q Lifecycle model, spiralni model, zaporedni oz. slapovni model ipd.,) [20]. Tukaj bom opisal najbolj razširjen in generalno sprejet V-model. Pri tem je potrebno omeniti, da so upoštevane vse regulatorne zahteve, ki so osnova pri oblikovanju modela za validacijo računalniškega sistema in jih je potrebno v celoti implementirati v validacijski proces. V-model se je v osnovi razvil iz zaporednega modela, ki je prikazan na sliki 5.2 in že upošteva razvoj življenjskega cikla validacijske dokumentacije [2].

5.1 V-model

V-model predstavlja življenski cikel razvoja in validacije računalniškega sistema (slika 5.3). Najlažje ga razumemo, če ga prikažemo v grafični obliki



Slika 5.3: Grafični prikaz V-modela [7].

presekanega na levi in desni del, pri čemer leva stran predstavlja načrtovalne aktivnosti in desna stran verifikacijske aktivnosti. V-model povzema ključne korake in sekvence, ki morajo biti izvedene ob validaciji sistema in vključuje dokumente, ki nastajajo vzporedno s posameznimi razvojnimi fazami.

Omeniti je potrebno, da vsi koraki ne pridejo vedno v poštev. Po navedbah priročnika GAMP 5 je validacija in vzdrževanje validiranega stanja računalniškega sistema odvisna od rizikov in kompleksnosti računalniškega sistema.

5.2 Validacijska dokumentacija skozi življenjski cikel računalniško podprtega laboratorijskega sistema

Pred nakupom in uvedbo računalniškega sistema, ki se prilagaja potrebam organizacije, morajo potencialni uporabniki specificirati naloge in operacije, za katere se bo računalniški sistem uporabljal. To je podlaga za odločitev ali se bo računalniški sistem uporabljal za namene, ki morajo biti v skladu z

GxP. V primeru, da se bo sistem uporabljal v GxP namene, mora biti sistem validiran. Torej, lahko pričnemo z življenjskim ciklom računalniško podprtega laboratorijskega sistema.

V nadaljevanju so opisane osnovne validacijske faze s predvidenimi aktivnostmi in validacijsko dokumentacijo. Navedeni dokumenti predstavljajo možni nabor dokumentov v primeru sistema, ki je kategorije 5 (tabela 4.1).

5.2.1 Projektna / validacijska faza – plan in razvoj sistema

Validacija računalniškega sistema se prične z zagonom projekta in je sestavni del aktivnosti načrtovanja sistema (slika 5.4).

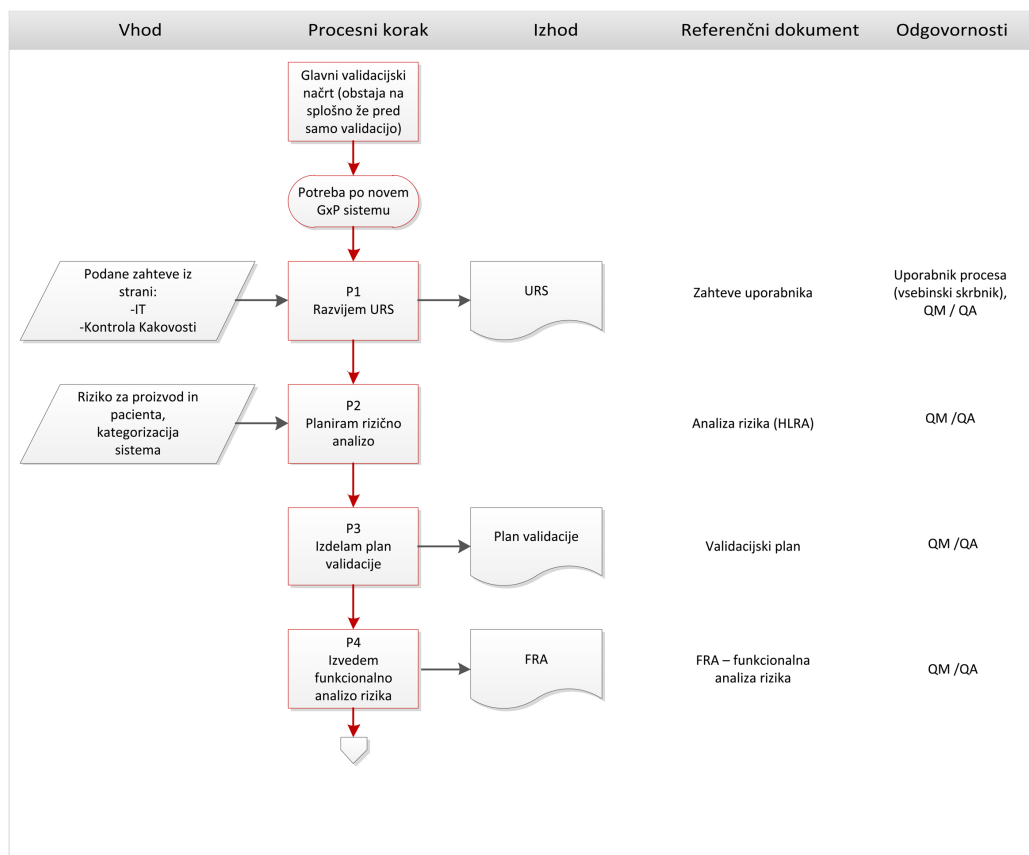
Glavni validacijski načrt - VMP (ang. Validation Master Plan)

Validacijski načrt je osnovni dokument, ki definira celovito filozofijo izvajanja validacij in izvedbo aktivnosti, s katerimi potrjujemo ustreznost sistemov, procesov in postopkov. Vanj vključimo vse relevantne funkcijske sklope, ki zapadejo pod validacijske aktivnosti. Vsebina v VMP mora biti nedvoumna, jasna in jedrnata ter mora odražati dejansko stanje. Vsebovati mora reference na ustrezne postopke, vendar glavni validacijski načrt ne definira nobenih specifičnih zahtev.

Procesni korak P1: *Specifikacija uporabniških zahtev*

V uporabniških zahtevah - URS (ang. User Requirements Specification) definiramo specifikacije in zahteve za nov računalniški sistem. Cilj je vzpostavitev nujno potrebnih elementov oziroma parametrov, ki zmanjšujejo GxP tveganja. URS služijo kot referenca med izvajanjem validacijskih aktivnosti. Po vsebini opredelimo poslovne in tehnične vsebine:

- namen in cilj sistema,



Slika 5.4: Planiranje validacijskih aktivnosti

- identifikacijo vsake uporabniške zahteve in zagotovitev enkratnosti zahtev,
- regulatorne zahteve in zakonske predpise,
- sistemske omejitve (npr. Dovoljen čas izpada sistema),
- natančnost zapisa podatkov in metapodatkov,
- identifikacijo elektronskih zapisov in podpisov,
- zahteve za varnostno kopiranje in restavriranje podatkov,
- zahteve za vmesnike in infrastrukturne zahteve,

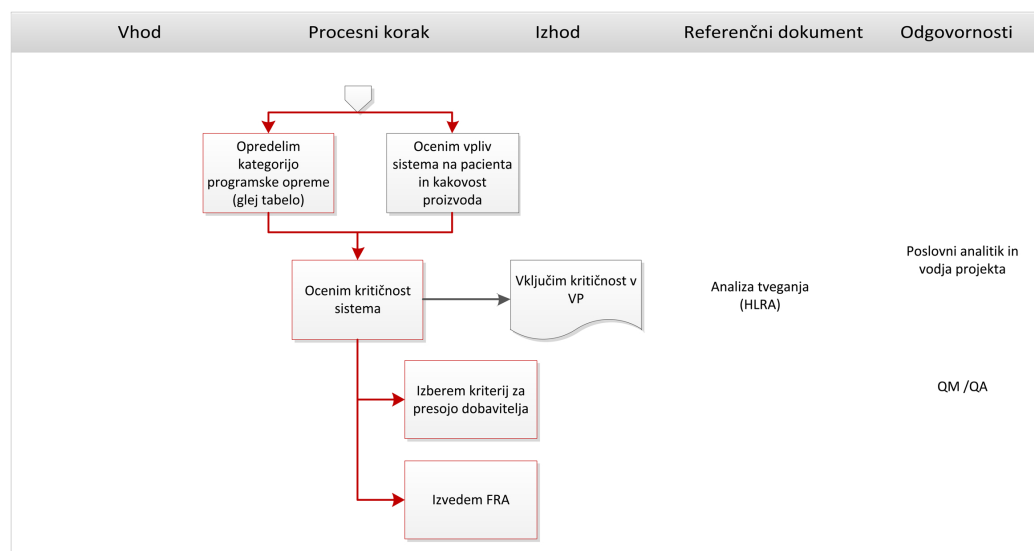
- zahteve za arhiviranje ali migracijo podatkov,
- življenski cikel za zagotavljanje skladnosti podatkov.

Procesni korak P2: *Analiza tveganja (HLRA)*

Ključni pripomoček pri izboru validacijskega pristopa je dokument ocene tveganja - HLRA (ang. High Level Risk Assessment) (slika 5.5). V sklopu projekta se najprej izdelava krovna ocena tveganja, ki skupaj z uporabniškimi zahtevami predstavlja osnovo za izdelavo plana validacije.

V nadaljevanju izgradnje sistema se izdelava dokument funkcionalne analize tveganja - FRA (ang. Funtional Risk Assessment), ki opredeli tveganost sistema glede na funkcije in predviden obseg testiranja.

V primeru prenosa podatkov oziroma migracije je tudi potrebno izdelati plan migracije in posledično opraviti analizo rizika procesa migracije z vidika zagotavljanja kakovosti podatkov.



Slika 5.5: Proces analize tveganja

Procesni korak P3: *Plan validacije*

Plan validacije - VP (ang. Validation Protocol) je dokument, ki opisuje celotno strategijo in odgovornosti pri validaciji sistema znotraj njegovega delovnega okolja. Izdela se specifično za sistem in z upoštevanjem pristopa tveganosti, kjer je poudarek na:

- namenu in uporabi sistema,
- kritičnosti in kompleksnosti sistema.

Validacijski plan mora vsebovati vsaj naslednjo priporočeno vsebino:

- opis sistema in specifikacije,
- namen in obseg sistema,
- reference na regulativo,
- uporaba analize tveganja,
- validacijske dokumentacija,
- kriteriji za odobritev in sprostitev sistema v produkcijo,
- postopki za operativo.

Procesni korak P4: *Funkcionalna analiza tveganja (FRA)*

Izdela se na osnovi definiranih funkcij in relacije na posamezne uporabniške zahteve in predstavlja matriko, kjer glede na kritičnost posameznih funkcij opredelimo pristop testiranja funkcij GxP. V sklopu analize tveganja je še posebej potrebno ovrednotiti vpliv na elektronske zapise in uporabo elektronskih podpisov.

5.2.2 Projektna / validacijska faza – verifikacija

V fazi verifikacije glede na plan validacije določim testne protokole, opredelim kriterije za uspešnost testiranja in zagotovim izsledljivost glede na FRA. Torej, preverim ali računalniški sistem deluje skladno s pričakovanji uporabnika in kot je razvidno s slike 5.6, to preverim s testi IQ (ang. Installation Qualification), OQ (ang. Operational Qualification) in PQ (ang. Performance Qualification).

Izvedba testiranja je mogoča le, če so vsi testni protokoli odobreni. Vsak test sprejemljivosti, ki ga izvede izvajalec mora biti tudi overjen s strani druge osebe. Testni rezultati morajo biti overjeni tako, da jih ni mogoče neopazno izbrisati. Tudi neuspeli testi se evidentirajo v okviru odstopa od testnih specifikacij.

Izpolnjene testne protokole (plane), ki jih dobim po izvedenih testiranjih, se imenujejo poročila o testiranjih. Tako dobimo IQ, OQ in PQ testna poročila.

Procesni korak P5 in P6: *IQ, OQ, PQ testni protokoli*

Pripravim testne protokole in glede na posamezen protokol izvedem testiranje.

Kvalifikacija montaže (IQ) S testom IQ, ki je dokumentirana verifikacija potrjujem, da je računalniški sistem nameščen skladno s predodobljenimi specifikacijami.

V sklopu kvalifikacije montaže torej potrjujem:

- ustreznost programske opreme,
- ustrezne inštalacije opreme in preverjanje konfiguracije,
- ustreznost mrežnih kapacitet,
- ustreznost verzij programske opreme,

- delovanje aktivne mrežne opreme (testi povezljivosti),
- IP (Internet Protocol) naslavljanje – testiranje vsakega mrežnega priključka.

Kvalifikacija obratovanja (OQ) S testom OQ, ki je dokumentirana verifikacija, potrjujemo, da računalniški sistem deluje skladno s predodobljenimi specifikacijami v vseh navedenih območjih delovanja.

V kvalifikaciji obratovanja torej potrjujem funkcionalnosti pripravljene za uporabo in zanesljivo delovaje v planiranem okolju.

Kvalifikacija delovanja (PQ) S testom PQ, ki je dokumentirana verifikacija potrjujemo, da je sistem sposoben delovati in/ali kontrolirati procese med delovanjem v produkcijskem okolju skladno s predodobljenimi specifikacijami.

V kvalifikaciji delovanja torej testiram delovanje sistema v mejnih pogojih (spodnje in zgornje meje nastavitev), ki tako ponazarjajo najslabše pogoje delovanja opreme.

5.2.3 Projektna / validacijska faza – poročila

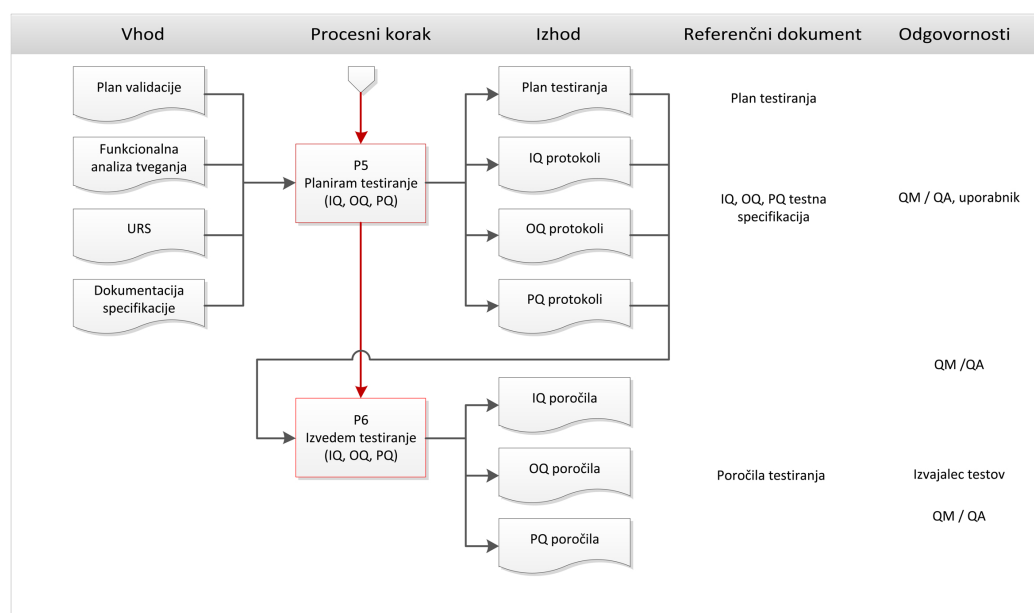
Procesni korak P7: Izvedba izobraževanja

Izobraževanje uporabnikov se izvaja skladno s krovnimi postopki v podjetju in mora pokriti uporabo sistema in vse s tem povezane splošne postopke ali postopke upravljanja za uporabnike in administratorje sistema.

Procesni korak P8: Izdelava validacijskega poročila

Izdelava validacijskega poročila temelji na validacijskem planu in dokazuje, da so bile vse planirane validacijske aktivnosti uspešno izvedene (slika 5.7). Na osnovi rezultata validacije podanega v poročilu lahko sistem sprostimo v produkcijsko okolje. Končno validacijsko poročilo, torej (VP):

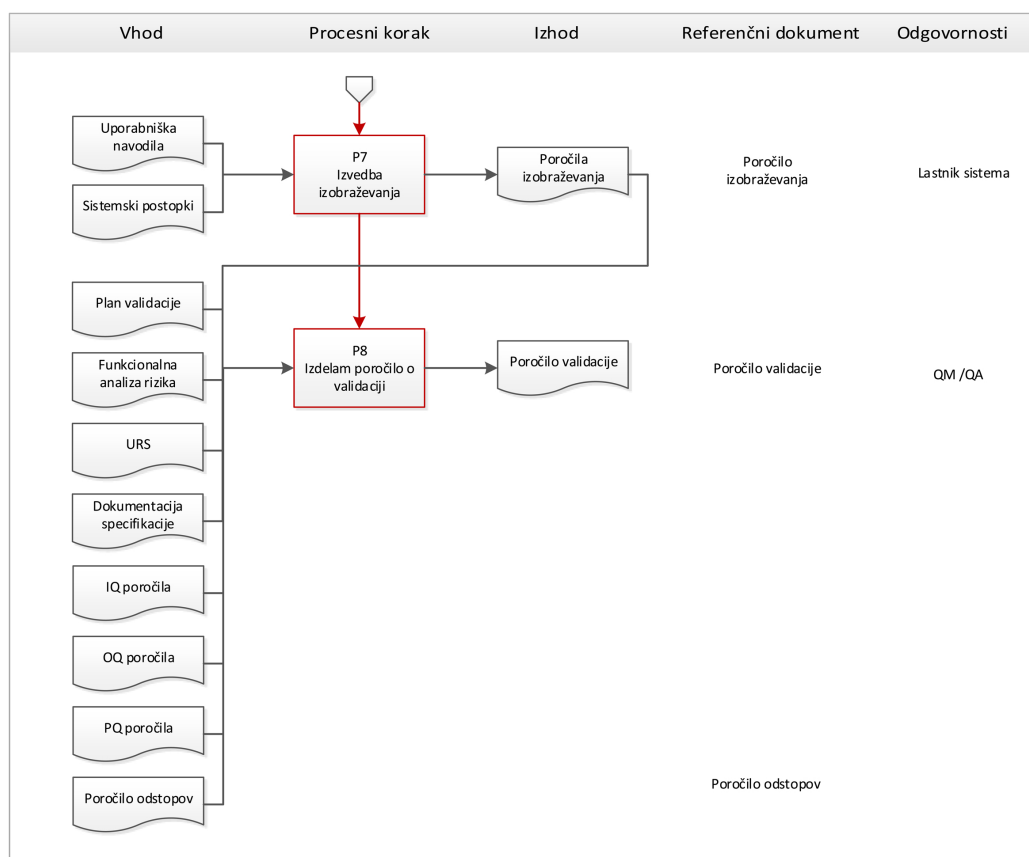
- povzema celoten validacijski proces,



Slika 5.6: Verifikacija testnih protokolov

- potrjuje skladnost s planom,
- povzema rezultate testiranj,
- potrjuje kontrolo nad odstopanji in spremembami,
- dokazuje, da je sistem primeren za GMP uporabo (produkcijo),
- predstavlja glavni dokument za komunikacijo z inšpektorjem,
- utrjuje zaupanje in samozavest, da je podjetje skladno z regulatornimi zahtevami [22].

Validacijsko poročilo je ključen dokument validacijske dokumentacije in opravičuje uporabo sistema v reguliranih pogojih. S tem dokumentom povzamemo vse aktivnosti v posameznih fazah validacije računalniškega sistema in je ključnega pomena za sprostitev sistema v produkcijsko okolje.



Slika 5.7: Izdelava validacijskega poročila

Poglavje 6

Integriteta podatkov z vidika regulatornih organov

Kaj integriteta podatkov sploh pomeni in zakaj je njihovo zagotavljanje tako pomembno?

Celovitost (integriteta) podatkov je temeljni aspekt za zagotavljanje varnih in zanesljivih podatkov in je predvsem za farmacevtski sistem bistvenega pomena, da zdravila ustrezajo zahtevani kvaliteti. Ko govorimo o kvaliteti zdravil, ni potrebno posebej poudarjati, da gre za zares pomemben faktor pri upravljanju z računalniškimi sistemi. Zagotovitev integritete podatkov se močno prepleta s tematiko o zagotavljanju skladnosti z regulatornimi zahtevami. Da bi zagotovili ustreznost informacij in integriteto podatkov mora sistem implementirati procese, ki bodo to zagotovili [7]:

- vzpostavitev in vzdrževanje uporabniških skupin in odgovornosti, politik delovanja sistema, standardov in ostalih kontrol,
- izvajanje varnostnega monitoringa in periodično testiranje, kot so testiranje prijave v računalniški sistem, preverjanje zgodovine dostopov do sistema, avtomatski zaklep uporabnika v primeru neaktivnosti, ipd.,
- implementacija korektivnih ukrepov v primeru identificiranih varnostnih pomanjkljivosti in

- nadzor in redno posodabljanje seznama oseb, ki imajo dostop do računalniškega sistema.

Ko sklenemo krog ugotovimo, da skozi validacijo računalniškega sistema vseskozi stremimo k temu, da bo validiran računalniški sistem ustrezal predpisom zagotavljanja integritete podatkov.

Zahteve za integriteto podatkov so enake za papirnate in elektronske podatke. Proizvajalci in analizni laboratoriji se morajo zavedati, da prehod z avtomatiziranih/računalniško podprtih na ročne/papirnate sisteme sam po sebi ne odpravi potrebe po nadzorovanju integritete podatkov.

Prizadevanja in viri, ki jih namenimo ravnanju s podatki, morajo biti sorazmerni s tveganji glede kakovosti izdelka in usklajeni z drugimi zahtevami glede zagotavljanja kakovosti. Od proizvajalcev in analiznih laboratorijev se ne pričakuje, da bodo uvedli forenzični pristop za preverjanje podatkov in ga redno izvajali, morajo pa zasnovati in uvesti sistem, ki zagotavlja ustrezno raven nadzora na podlagi tveganj za integriteto podatkov. Sistem mora biti dokumentiran ter ustrezno utemeljen.

6.1 Definicije pojmov in smernice z vidika regulatornih organov

Podatki so informacije, ki izvirajo ali jih pridobimo iz primarnih podatkov (npr. poročilo o rezultatih analize) [12].

Primarni podatki so izvirni zapisi in dokumentacija, hranjeni v obliki, v kateri so bili prvotno ustvarjeni (papirnati ali elektronski), oziroma kot „verodostojna kopija“. Primarne podatke je potrebno sproti in natančno beležiti na trajen način [12].

Metapodatki so podatki, ki opisujejo attribute drugih podatkov in jim dajejo kontekst in pomen. Običajno ti podatki opisujejo strukturo podatkov ter njihove elemente, notranja razmerja in druge lastnosti. Omogočajo tudi pripisovanje podatkov posameznim osebam [12].

Elektronski zapis je katerakoli oblika informacije (teks, slika, zvočni zapis, ipd), ki se kreira, spreminja, hrani, arhivira, prenaša ali ponovno pridobi (restavrira) s spomočjo računalniškega sistema [12].

Elektronski podpis je niz podatkov v elektronski obliki, ki je vsebovan, dodan ali logično povezan z drugimi podatki in je namenjen preverjanju pristnosti teh podatkov in identifikaciji podpisnika [12].

Potrdilo (angl. Certificate) je potrdilo v elektronski obliki, ki povezuje podatke za preverjanje elektronskega podpisa z določeno osebo (ime-nikom potrdila) ter potrjuje njeno identiteto [12].

Overitelj je fizična oseba ali pravna oseba, ki izdaja potrdila ali opravlja druge storitve v zvezi z overjanjem ali elektronskimi podpisami [12].

Uporabniško ime je alfanumerični niz, ki predstavlja enkratno identifikacijo posameznega uporabnika [12].

Geslo je zaupen / zaščiten alfanumeričen niz, ki se uporablja za overitev identitete ali avtorizacijo dostopa do podatkov [12].

Zapisi GxP so zapisi, ki nastanejo v sklopu procesov GxP in so podvrženi regulativi (GMP, GLP, GCP, GDP) [12].

6.1.1 Kriteriji za elektronske zapise

Vsi računalniški sistemi, ki procesirajo, spreminjajo ali hranijo zapise GxP morajo biti validirani. Postopki za nadzor računalniškega sistema morajo vključevati ustrezne mere za kontrolo elektronskih zapisov, posamezniki, ki jih uporabljajo pa morajo biti ustrezno izobraženi po relevantnih postopkih za upravljanje sistema [9].

6.1.2 Zaščita elektronskih zapisov

Vzpostavljeni morajo biti ustrezni zaščitni ukrepi in postopki, da lahko samo pooblaščen uporabnik uporablja računalniški sistem, kar vključuje zmož-

nost vpogleda, prenašanja, spreminjaja, brisanja ali kakršnokoli drugo akcijo v zvezi z elektronskimi zapisi. Elektronski zapisi morajo biti zaščiteni pred nepooblaščenim spreminjanjem ali brisanjem, tako naključnim kot nameranim [9].

Zagotovljene morajo biti vse zaščitne mere, da integriteta elektronskega zapisa ne more biti ogrožena in da je s tem zagotovljena tudi integriteta podatkov, še posebej kadar gre za ključne podatke, ki imajo vpliv na kvaliteto proizvoda. Dokumentacija, ki opisuje zaščitne mere, je konfiguracijska specifikacija sistema in mora biti v skladu z vsemi predpisi primerno shranjena.

Vzpostavljena mora biti tudi ustrezna zgodovina dogodkov elektronskega zapisa, ki mora biti ustrezno zaščiten, tako da je ni možno spreminjati ali brisati.

6.1.3 Hranjenje elektronskih zapisov

Elektronske zapise in pripadajočo zgodovino dogodkov je potrebno hraniti enako dolgo kot papirne zapise oziroma kot je to predpisano v regulatornih zahtevah. Kjer se elektronski zapisi odobrijo z uporabo elektronskega podpisa, je potrebno pri hranjenju oziroma arhiviranju zapisov zagotoviti enolično povezavo med elektronskim zapisom in pripadajočim elektronskim podpisom [9].

V primeru upokojitve sistema je potrebno zagotoviti prenos podatkov na nadomestni sistem ali pa podatke arhivirati. V kolikor podatki niso arhivirani v obliki, ki bi omogočal procesiranje, je potrebno ovrednotiti pomen in zahtevo po dostopnosti podatkov in temu primerno opredeliti način arhiviranja. Tak način mora imeti tudi ustrezno utemeljitev in odobritev.

Med dobo hranjenja morajo biti vsi elektronski zapisi na voljo v namene pregledovanja.

6.1.4 Princip pregleda podatkov

Glede na vpliv elektronskih zapisov na kakovost izdelka je potrebno definirati na kakšen način se izvaja pregled podatkov. Potrebno je upoštevati celoten življenski cikel podatkov od nastanka, hranjenja, morebitnih sprememb, arhiviranja do uničenja podatkov za vsak sistem. Ta življenski cikel in proces pretoka podatkov se preverja v sklopu analize tveganja – preslikave podatkov in se na ta način preveri tudi ustreznost pregleda.

Pri postavitvi koncepta pregleda podatkov in vrednotenju njihovega tveganja se opremo na naslednje točke:

- opredelitev elektronskih zapisov v sistemu,
- kritičnosti elektronskih zapisov za potrditev kakovosti izdelka,
- riziko pregledovanja zapisov v elektronski obliki,
- opredelitev ali se lahko zapisi spreminjajo ali brišejo,
- načini dostopa do zapisov za uporabnike,
- obstoj in ustreznost zgodovine dogodkov,
- prenos podatkov v drug sistem.

6.1.5 Pristop k pregledu podatkov

Pregled podatkov je v domeni in odgovornosti posamezne poslovne funkcije, ki je odgovorna za podatke. Pregledi podatkov se izvajajo na različne načine in v skladu s predpisanimi internimi postopki v družbi.

Pri pregledu je pomembno, da znamo opredeliti tveganost zapisov in s tem povezano tudi frekvenco pregledovanja podatkov ter pripadajočih meta podatkov.

Elektronske zapise razvrstimo v skupine glede na pomembnost:

- zapise, ki imajo neposredni vpliv na kakovost proizvoda in varnost pacienta in, ki nastajajo v vseh fazah razvoja, proizvodnje, kontrole in distribucije proizvoda: elektronska proizvodna poročila (EBR), elektronski zapisi sproščanja, elektronski certifikati za proizvod, rezultati analiz v računalniško podprtih laboratorijskih sistemih, ...
- zapise, ki imajo posredni vpliv na kakovost izdelka in varnost pacienta. To so zapisi, s katerimi zagotavljamo skladnost z dobrimi praksami: zapisi izobraževanja, zapisniki presoj, validacijska dokumentacija, ...
- zapise, za katere ocenjujemo, da imajo zanemarljiv vpliv na kakovost izdelka in varnost pacienta: zapisi o planiranju, zapisi vezani na poslovne rezultate, finančni izpisi, ...

Opredelitev kritičnosti teh zapisov se izvede v sklopu analize tveganja. Torej, moramo za zapise, ki imajo posredni ali neposredni vpliv na kakovost izdelka zagotoviti ustrezen pregled elektronskih podatkov in pripadajočih meta podatkov.

Princip k pregledu zgodovine dogodkov

V sklopu definicije zgodovine dogodkov in izvedbe pregleda ločim dve vrsti pregleda zgodovine dogodkov.

Sistemska zgodovina dogodkov zajema:

- beleženje prijave v sistem,
- sistemska sporočila, ki jih avtomatsko generira sistem,
- zgodovino administracije uporabnikov na sistemu.

Pristop k pregledu zgodovine dogodkov

Zaradi programske opreme različnih proizvajalcev in posledično različnih načinov prikaza zgodovine dogodkov, se načini pregleda med posameznimi

sistemi razlikujejo. Zgodovina dogodkov nastaja, tako pri sistemih, kjer uporabljamo samo elektronske zapise, kot pri sistemih, kjer uporabljamo tudi elektronske podpise in se tudi zato načini pregleda razlikujejo.

Pregled zgodovine dogodkov razvrstim na sledeč način:

- ob pregledu poročila pregledam zgodovino dogodkov na podatkih, ker je zgodovina dogodkov del poročila,
- ob pregledu preverim zgodovino dogodkov na podatkih v sistemu,
- neodvisno od poročila si predpišem frekvenco pregledovanja podatkov in zgodovino dogodkov na podatkih.

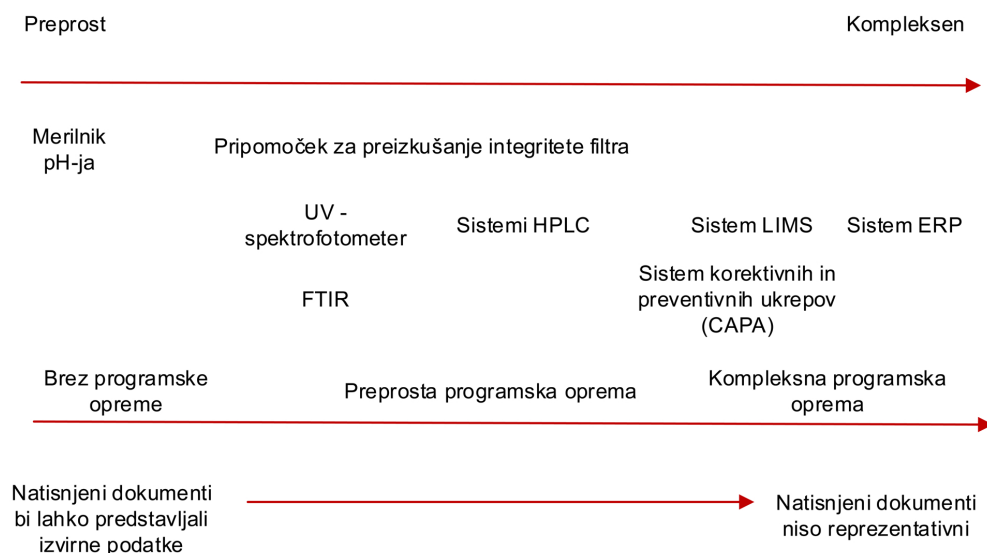
Kako ustrezna in uspešna bo izvedba pregleda zgodovine dogodkov je odvisno od naslednjih kriterijev:

- sistemska zgodovina dogodkov mora ustrezati po vsebini in lastnostih predpisom, ki jih postavim v zahtevah in preverjam ob validaciji sistema,
- imeti moram dobro poznavanje procesa GMP, ki ga podpira računalniški sistem,
- imeti moram poln dostop do zgodovine podatkov,
- razumeti moram, katere podatke je potrebno pregledati v zgodovini v sklopu pregleda podatkov.

6.2 Pravila, ki morajo biti upoštevana pri procesu validacije in zagotavljajo kakovost in integriteto podatkov

Podatki so lahko ustvarjeni v obliki papirnatega, ročnega zapisa opažanj ali s širokim razponom naprav, od preprostih do kompleksnih, popolnoma

nastavljivih računalniških sistemov. Tveganja na področju integritete podatkov so odvisna od stopnje nastavljivosti podatkov (ali sistema, v katerem so ustvarjeni ali uporabljeni) in možnosti njihovega spreminjanja. Na sliki 6.1 je primer prehoda od preprostega do kompleksnega sistema.

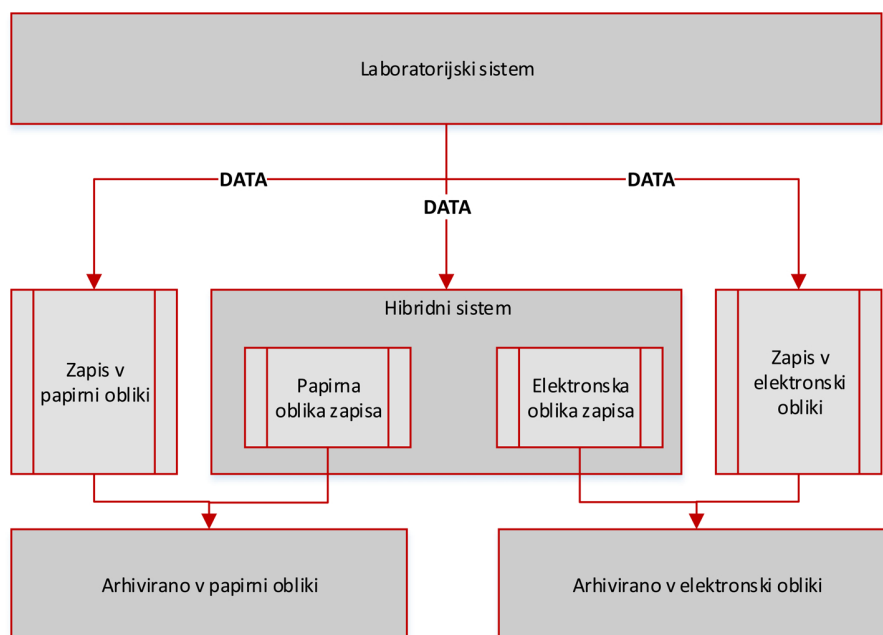


Slika 6.1: Prehod od preprostih do kompleksnih sistemov [11].

Preprosti sistemi lahko zahtevajo samo umerjanje (npr. merilniki in tehtnice) medtem, ko moramo za kompleksne sisteme izvesti validacijo za predvideni namen. Zahtevnost validacije na zgornjem grafikonu raste iz leve proti desni strani, vendar pa podjetja pogosto spregledajo sisteme, ki so na videz preprostejši. Pri teh sistemih je mogoče spreminjanje podatkov oziroma ponavljanje preizkusov, dokler ni dosežen želeni rezultat, možnost odkrivanja pa je zelo omejena [12].

Na sliki 6.2 je prikazan hibridni pristop obvladovanja podatkov. V primeru hibridnega pristopa se ne sme zgoditi, da se podatki na ročnem (papirnem) zapisu ne bi v popolnosti ujemali z zapisom v elektronski obliki.

Regulatorni organi glede zagotavljanja integritete podatkov delujejo po načelu ALCOA, ki ga je definirala FDA in velja za zapise v papirni ali elektronski obliki:



Slika 6.2: Obvladovanje podatkov [10].

- **Attributable** (pripisljivi osebi, ki jih je ustvarila),
- **Legible** (čitljivi in trajni),
- **Contemporaneous** (sprotni),
- **Original** (izvirni zapis oziroma verodostojna kopija),
- **Accurate** (točni).

6.3 Ugotavljanje kritičnosti podatkov in s tem povezanih tveganj glede njihove integritete

Spodaj so navedeni primeri neskladnosti z regulatornimi zahtevami, ki jih FDA navaja kot najbolj pogoste in kritične pri obravnavanju integritete elek-

tonskih zapisov:

Skupna gesla – uporabniki uporabljajo generične uporabniške račune, kar pomeni, da je nemogoče ugotoviti, kdo je kreiral ali spremenil elektronski zapis.

Uporabniške pravice – uporabnik ima dodeljene pravice, ki ne ustrezajo njegovi vlogi (npr.: uporabnik z vlogo „Administrator“ lahko izvaja analizo).

Obvladovanje laboratorijskega sistema – sistem oz. programska oprema ni dovolj razvita, da bi lahko implementirali primerno tehnično obvladovanje elektronskih podatkov in avtorizacijo dostopov do sistema zato se dogaja, da se podatki lahko modificirajo (prirejajo), brišejo ali da se jih sploh ne shranjuje, niti se ne ve kdo je to počel.

Procesirane metode – Integrirani parametri niso kontrolirani.

Nepopolni podatki – Zapis ni celoten.

Zgodovina dogodkov (Audit Trail) – Programska oprema nima implementirane funkcije zgodovine dogodkov ali pa je ta izklopljena. V takšnem primeru nimamo sledljivosti dogodkov, ki so se izvajali na sistemu, posledično ne vemo kaj se je dogajalo z elektronskimi zapisi.

Poglavje 7

Sklep

Računalniški sistemi se dandanes pojavljajo praktično že povsod, še posebej pa to velja za farmacevtsko industrijo, kjer si kakršnegakoli razvoja ali proizvodnega procesa brez računalniških sistemov ne moremo predstavljati. Pojav vse kompleksnejših sistemov pa je razlog, zaradi katerega regulatorni organi postajajo vse bolj izkušeni in so v zadnjem času sposobni obvladovati še tako kompleksne računalniške sisteme, s tem pa dvigujejo tudi pomen zagotavljanja obvladovanja takšnih sistemov. Validacija računalniških sistemov je zato eden izmed ključnih faktorjev, ko govorimo o zagotavljanju kvalitete. Izvajati se mora na vseh področjih, saj farmacevtsko podjetje v polni meri uporablja računalniško in informacijsko tehnologijo in ima ključno vlogo pri razvojnih postopkih, tako pri uvajanju kot pri proizvodnji zdravil ter spremlja vse avtomatizirane procese.

Neizvedena oziroma slabo izvedena validacija računalniško podprtega sistema in s tem slabo dokumentirani validacijski postopki nam kasneje, ko je sistem že v produkcijskem okolju zaradi stroge kontrole in nadzora lahko povzroči ogromne nepredvidene stroške ali v skrajnem primeru celo zaprtje obrata. Da bi se temu izognili, podjetja, ki gojijo pametno strategijo, v ta namen vlagajo dovolj sredstev in stremijo k temu, da so vedno korak pred regulatornimi organi.

Diplomska naloga obravnava proces validacije računalniško podprtega la-

boratorijskega sistema pri, katerem je fokus vseskozi na integriteti podatkov, ki v farmacevtski industriji postaja ključnega pomena. Da bi integriteto podatkov lahko zagotovili, je računalniške sisteme potrebno validirati skladno z zahtevami regulatornih organov. Vodilna regulatorna organa, ki postavljata minimalne pogoje in omejitve, sta ameriška organizacija Food and Drug Administration (FDA) in evropska medicinska agencija European Medicines Agency (EMA). V sloveniji v ta namen deluje agencija JAZMP (Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke).

Diplomsko delo je napisano v upanju, da bo pripomoglo k razumevanju pomena validacije računalniških sistemov v farmacevtski industriji. Zaključim lahko z mislijo, da računalniških sistemov v končnem smislu ne validiramo zato, da bi ugodili regulatornim zahtevam in inšpektorjem ampak zato, da zagotovimo integriteto podatkov in s tem varna zdravila za vse nas.

Literatura

- [1] N. Anžič. *Dobra proizvodna praksa: [proizvodnja zdravil 1993]*. Slovensko farmacevtsko društvo, 1993.
- [2] R. Budihandojo, R. Coates, L. Huber, E. J. Matos, S. Schmitt, D. David Stokes, G. Tinsley, and M. Rios. *A perspective on Computer Validation*. Pharmaceutical Technology, 2007.
- [3] EC. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Dosegljivo: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/annex11-01-2011-en.pdf>, 2011. [Dostopano 8. 9. 2016].
- [4] Peter M. Esch, G. Donze, S. Hassler, L. Hutter, Hans P. Saxer, T. Uwe, G. Tinsley, and R. Zühlke. Good Laboratory Practice (GLP) – Guidelines for the Validation of Computerised Systems. Dosegljivo: https://www.researchgate.net/publication/230108664_Good_Laboratory_Practice_GLP_-_Guidelines_for_the_Validation_of_Computerised_Systems, 2015. [Dostopano 11. 10. 2016].
- [5] FDA. General Principles of Software Validation. Dosegljivo: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm>, 2002. [Dostopano 5. 8. 2016].
- [6] FDA. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application. Dosegljivo:

- <http://http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf>, 2003. [Dostopano 20. 8. 2016].
- [7] GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, 2008.
- [8] JAZMP. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Povzeto po: <https://www.jazmp.si/si/>, 2016. [Dostopano 7. 8. 2016].
- [9] A. Mavsar. Validacija računalniško podprtih laboratorijskih sistemov v lek d.d. Technical report, Lek d.d., 2011.
- [10] J. McCulloch, C. Woodson, and B. Long. *Data Integrity in the FDA-Regulated Laboratory*. Regulatory Focus, 2014. [Dostopano 4. 11. 2016].
- [11] MHRA. Data integrity definitions and guidance for industry. Povzeto po: http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf, 2015. [Dostopano 2. 11. 2016].
- [12] MHRA. GMP Regulatorne agencije za zdravila in medicinske pripomočke – Definicije in smernice za zagotavljanje integritete podatkov. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, 2015.
- [13] K. Pirnat. Izvajanje validacij v Lek. Technical report, Lek d.d., 2015.
- [14] W. W. Royce. *Managing the development of large software systems: concepts and techniques*. IEEE, 1970. [Dostopano 21. 10. 2016].
- [15] T. Sallubier. Obvladovanje sprememb računalniških sistemov. Technical report, Lek d.d., 2014.
- [16] Tomaž Sallubier. Oblikovanje sistema kakovosti validacije računalniških sistemov v farmacevtski industriji. Magistrsko delo, Ekonomska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2014.

-
- [17] U. Shetty. Part 11 to annex 11. Dosegljivo: <http://www.drugregulations.org/2012/02/part-11-to-annex-11.html>, 2012. [Dostopano 6. 9. 2016].
- [18] P. Smith. Data integrity in the analytical laboratory. Povzeto po: <http://www.pharmtech.com/data-integrity-analytical-laboratory>, 2014. [Dostopano 7. 11. 2016].
- [19] F. Solina. *Projektno vodenje razvoja programske opreme*. Založba FE in FRI, Ljubljana, 1997.
- [20] S. Strmčnik. *Celostni pristop k računalniškemu vodenju procesov*. Založba FE in FRI, Ljubljana, 1998.
- [21] B. Velkovrh-Remec. Validacija računalniških sistemov v Lek d.d. Technical report, Lek d.d., 2013.
- [22] Gašper Zupin. Zagotavljanje regulatorne skladnosti računalniških sistemov v farmacevtski industriji. Magistrsko delo, Fakulteta za organizacijske vede, Univerza v Mariboru, Kranj, 2016.